



TITLE:

HTLV-1 bZIP factorは抑制性免疫補助受容体の機能を阻害しT細胞の増殖を促進する(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

紀ノ定, 明香

CITATION:

紀ノ定, 明香. HTLV-1 bZIP factorは抑制性免疫補助受容体の機能を阻害しT細胞の増殖を促進する. 京都大学, 2017, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20534>

RIGHT:

(続紙 1)

京都大学	博士（生命科学）	氏名	紀ノ定明香
論文題目	HTLV-1 bZIP factorは抑制性免疫補助受容体の機能を阻害しT細胞の増殖を促進する		
(論文内容の要旨)			
<p>ヒトT細胞白血病ウイルス1型（human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1）は、成人T細胞白血病（adult T-cell leukemia：ATL）、炎症性疾患の原因ウイルスである。HTLV-1は生体内では主にCD4陽性T細胞に感染しており、その増殖を促進し、発がんへと導く。また、感染細胞が増殖し、組織・臓器へ浸潤することにより炎症性疾患を引き起こす。ATL細胞の増殖促進には、HTLV-1転写産物のうち全てのATL症例で発現する<i>HTLV-1 bZIP factor (HBZ)</i>が必須であると報告されてきた。しかし、HBZがT細胞特異的に増殖を促進する機構は明らかになっていない。</p> <p>これまでの研究で、HBZにより抑制性免疫補助受容体であるTIGITとPD-1の発現が誘導されることが明らかになっている。高発現しているTIGITとPD-1は宿主免疫の抑制に関与することが示唆されている。しかし、TIGITならびにPD-1を高発現するにも関わらず増殖が抑制されない機構は不明なままであった。そこで本研究では、HBZが抑制性免疫補助受容体であるTIGITならびにPD-1の機能に与える影響について解析を行った。</p> <p>HBZを強制発現した野生型マウスのCD4陽性T細胞に、抗CD3抗体及びTIGITまたはPD-1のリガンド刺激を導入し、T細胞の増殖をフローサイトメトリーで解析した。その結果、HBZを導入したCD4陽性T細胞は、TIGIT、PD-1による増殖抑制機能が阻害されていた。TIGITとPD-1は細胞内に共通して、チロシンフォスファターゼであるSHP-2が結合するモチーフ（ITIM、ITSM）を持つ。通常、これらのモチーフに結合したSHP-2はリン酸化を受け活性化し、ZAP-70やCD3ζを脱リン酸化しT細胞の活性を抑制することが知られている。しかし、HBZ存在下ではITIMあるいはITSMモチーフとSHP-2の結合が阻害され、SHP-2の活性は抑制されていることを見出された。さらに、HBZを発現するJurkat細胞株において、ZAP-70、CD3ζの脱リン酸化が抑制されていることを明らかにした。</p> <p>SHP-2はGrb2やTHEMISと複合体を形成し、TIGITやPD-1と結合する。これらの分子とHBZとの相互作用を免疫沈降法で評価したところ、HBZとTHEMISが結合することが明らかとなった。さらに、HBZ存在下でTHEMISとGrb2の結合が抑制されることも明らかとなり、HBZによるSHP-2の複合体形成異常により、SHP-2とITIM、ITSMモチーフとの結合が阻害されることが示唆された。HBZとTHEMISは単独の場合、それぞれ核と細胞質に発現する。しかし、HBZとTHEMISが共発現する細胞では、THEMISとHBZが細胞質で共局在することが免疫蛍光染色法により明らかとなった。</p> <p>以上の結果から、HBZは細胞質でTHEMISと結合することでSHP-2とTIGIT、PD-1との結合を抑制し、これらの増殖抑制機能を阻害することを明らかにした。THEMISはT細胞特異的に発現する分子として知られていることから、HBZとTHEMISとの相互作用は、HBZがT細胞特異的に増殖を促進する機構の一つであると考えられた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) にコードされるHTLV-1 bZIP factor (HBZ)はHTLV-1が引き起こす成人T細胞白血病 (ATL) や炎症性疾患の病態において重要な役割を果たしており、抑制性免疫補助受容体のTIGITやPD-1の発現を誘導する。申請者はHBZがTIGITやPD-1の増殖抑制機能に及ぼす影響を解析した。

T細胞の過剰な活性化は、抑制性免疫補助受容体のTIGITとPD-1の細胞質内ドメインとSHP-2が結合し、T細胞受容体シグナル下流分子が脱リン酸化されることで抑制される。しかし、HBZ存在下ではTIGITならびにPD-1とSHP-2の結合が阻害され、その結果、T細胞受容体シグナルの活性が抑制されずT細胞増殖が促進されることが明らかとなった。SHP-2はGrb2ならびにTHEMISと複合体を形成し、TIGIT, PD-1と結合することが知られているが、免疫沈降法によりHBZがTHEMISと結合することでSHP-2とTIGIT, PD-1との結合を阻害することを明らかにした。さらに、これまでHBZは主に核に局在すると報告されてきたが、免疫蛍光染色法によりTHEMIS存在下でHBZの局在が核から細胞質に移動することを見出した。また、THEMISの発現抑制はHBZの細胞質移動を阻害したことから、THEMISがHBZの局在を変化させる責任分子であることが示された。

以上の結果は、HBZが抑制性免疫補助受容体のTIGITとPD-1からの抑制性シグナルを解除し、T細胞の増殖を促進することを明らかに示している。また、HBZはTHEMISと結合して細胞質でSHP-2のリクルートを阻害していた。これまでHTLV-1が特異的にT細胞を増殖させる機構は不明であったが申請者は、そのメカニズムを明らかにしており、本論文は生命科学の理解・発展に貢献するところが多い。

このように本論文は生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見と概念を提示している。よって、本論文は博士 (生命科学) の学位論文としての価値あるものと認めた。さらに、平成29年1月31日に公聴会を実施し、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日